

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

11.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年    7 月 1 2 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 0 3 6 9 0  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 2 - 2 0 3 6 9 0 ]

出 願 人                      山之内製薬株式会社  
Applicant(s):

REC'D 28 AUG 2003

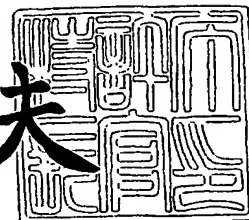
Wire Net

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年    8 月 1 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003160  
【提出日】 平成14年 7月12日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D209/82  
C07C243/22  
A61K 31/40 ADN

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 谷口 伸明

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 今村 雅一

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 早川 昌彦

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 川口 賢一

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県高萩市大字赤浜字松久保 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

【氏名】 木村 武徳

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 木野山 功

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 貝沢 弘行

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 岡田 稔

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 古谷 崇

## 【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100089200

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

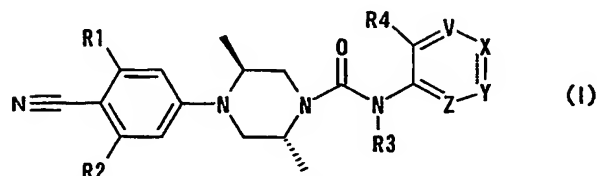
【発明の名称】 ジメチルピペラジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で示されるジメチルピペラジン誘導体又はその塩

。

【化 1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup>: ハロゲン、シアノ、低級アルキル- $\text{O}$ -, 低級アルキル、又はハロゲン低級アルキル

R<sup>2</sup>: H、ハロゲン、又は低級アルキル- $\text{O}$ -

R<sup>3</sup>: H、又は低級アルキル

【化 2】

— : 単結合、又は二重結合

V:  $\text{C R}^5$ 、又は窒素原子

X:  $\text{C R}^6$ 、窒素原子、 $\text{C R}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、又は $\text{N R}^{6c}$

Y:  $\text{C R}^7$ 、窒素原子、 $\text{C R}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、又は $\text{N R}^{7c}$

Z:  $\text{C R}^8$ 、又は窒素原子

【化 3】

但し、Xが $\text{C R}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、又は $\text{N R}^{6c}$ 、及びYが $\text{C R}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、又は $\text{N R}^{7c}$ を示すときは — は単結合を示すことがある。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>: 同一又は異なって、H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルキル- $\text{O}$ -, ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルキル- $\text{O}$ -, ハロゲン低級アルキル-S-, 置換されてもよいシクロアルキル、低級アルキル- $\text{C O}$ -

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、及びR<sup>6c</sup>: 同一又は異なってR<sup>6</sup>と同じ意味を示す。

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、及びR<sup>7c</sup>: 同一又は異なってR<sup>7</sup>と同じ意味を示す。

但し、1) YがCR<sup>7</sup>であり、かつXがCR<sup>6</sup>、或いはZがCR<sup>8</sup>の時は、R<sup>7</sup>は、R<sup>6</sup>或いはR<sup>8</sup>と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

2) YがCR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>であり、かつXがNR<sup>6c</sup>、又はZがCR<sup>8</sup>の時は、R<sup>7a</sup>及び／又はR<sup>7b</sup>は、R<sup>6c</sup>、或いはR<sup>8</sup>と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

3) YがNR<sup>7c</sup>であり、かつXがCR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>或いはNR<sup>6c</sup>、又はZがCR<sup>8</sup>の時は、R<sup>7c</sup>は、R<sup>6c</sup>、R<sup>6a</sup>及び／又はR<sup>6b</sup>、或いはR<sup>8</sup>と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

なお、R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>、又はR<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>が一体となって該縮合環を形成するとは、R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>、又はR<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>は一体となって環中の二重結合を形成することを意味する。

但し、R<sup>1</sup>がCF<sub>3</sub>、R<sup>2</sup>が水素原子のとき、V-X=Y-Zは、2-キノリンまたは4-ベンゾフラザン以外の縮合環、CR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>=CR<sup>7</sup>-CR<sup>8</sup>、または、N-CR<sup>6</sup>=N-CR<sup>8</sup>を意味する。)

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規ジメチルピペラジン誘導体及びその塩並びに医薬に関する。

#### 【0002】

#### 【従来の技術】

ステロイドホルモンの一種であるアンドロゲンは精巣や副腎皮質から分泌され、男性ホルモン作用を引き起こす。アンドロゲンは標的細胞内に取り込まれて、アンドロゲン受容体に作用し、アンドロゲンが結合した該受容体は2量体を形成する。次いでこの2量体がDNA上のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合してm-RNAの合成を促進し、アンドロゲン作用を司るタンパクを誘導する事により、生体内で種々の作用を発現させる(Prostate Suppl., 6, 1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 317-324)。

## 【0003】

アンドロゲンが増悪因子となる疾患には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等が挙げられる。よって、これらアンドロゲンが関与する疾患の治療には、抗アンドロゲン剤が使用されている。

現在臨床で用いられている抗アンドロゲン剤としては、基質類似のステロイド骨格を有する化合物と、非ステロイド骨格を有する化合物が知られている。前者としてクロルマジノンアセテート等が知られているが、これらの化合物は、構造類似の他のステロイドとの作用分離が十分でないため、血中ホルモンレベルの変動をきたし、リビドーの低下等重大な副作用を生じる事が知られている (Jpn. J. Clin. Oncol., 1993, 23(3), 178-185)。

一方非ステロイド骨格を有する化合物として、フルタミド(特開昭 49-81332)、ピカルタミド(GB 8221421, W0 95/19770)等のアシルアニリド誘導体が公知であるが、これらは抗アンドロゲン作用が十分でない。そのため前立腺ガンの治療においてはLH-RHアゴニストとの併用療法が一般的である(Nipponrinsho, 1998, 56(8), 2124-2128)。

本発明化合物は、W000/17163の請求の範囲の一般式に含まれる化合物であり、その薬理作用も同じである。上記文献の最も活性の強い化合物は、アゴニスト作用や体重減少などの主効果以外の面で問題があり、医薬品として用いるには問題があった。

一方、本発明化合物は、上記文献には実施例その他による具体的な開示が無く、また、本発明化合物は、良好な体内動態を示すことにより、in vitro活性からは予想できない優れた前立腺縮小効果を示すことは、予想外の効果である。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規ジメチルピペラジン誘導体及びその塩の提供に関する。

## 【0005】

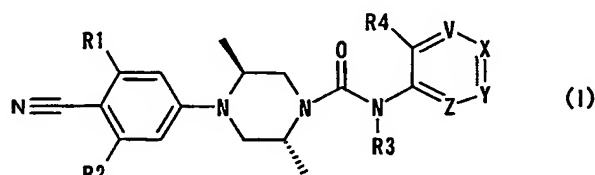
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、W000/17163に開示された化合物の問題点を解決するべく鋭意研

究を行ったところ、意外にも新規ジメチルピペラジン誘導体が、経口で、体重減少作用を示さず優れた前立腺縮小効果を有する事を見出し本発明を完成させるに至った。

即ち、下記一般式 (I) で示されるジメチルピペラジン誘導体又はその塩。

【化 4】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup>: ハロゲン、シアノ、低級アルキル- $\text{O}$ -, 低級アルキル、又はハロゲン低級アルキル

R<sup>2</sup>: H、ハロゲン、又は低級アルキル- $\text{O}$ -

R<sup>3</sup>: H、又は低級アルキル

【化 5】

— : 単結合、又は二重結合

V:  $\text{C R}^5$ 、又は窒素原子

X:  $\text{C R}^6$ 、窒素原子、 $\text{C R}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、又は  $\text{N R}^{6c}$

Y:  $\text{C R}^7$ 、窒素原子、 $\text{C R}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、又は  $\text{N R}^{7c}$

Z:  $\text{C R}^8$ 、又は窒素原子

【化 6】

但し、Xが $\text{C R}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、又は $\text{N R}^{6c}$ 、及びYが $\text{C R}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、又は $\text{N R}^{7c}$ を示すときは — は単結合を示すことがある。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>: 同一又は異なって、H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルキル- $\text{O}$ -, ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルキル- $\text{O}$ -, ハロゲン低級アルキル-S-, 置換されてもよいシクロアルキル、低級アルキル- $\text{C O}$ -

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、及びR<sup>6c</sup>: 同一又は異なってR<sup>6</sup>と同じ意味を示す。

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、及びR<sup>7c</sup>: 同一又は異なってR<sup>7</sup>と同じ意味を示す。

但し、1) Yが $CR^7$ であり、かつXが $CR^6$ 、或いはZが $CR^8$ の時は、 $R^7$ は、 $R^6$ 或いは $R^8$ と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

2) Yが $CR^7aR^7b$ であり、かつXが $NR^{6c}$ 、又はZが $CR^8$ の時は、 $R^7a$ 及び／又は $R^7b$ は、 $R^{6c}$ 、或いは $R^8$ と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

3) Yが $NR^{7c}$ であり、かつXが $CR^{6a}R^{6b}$ 或いは $NR^{6c}$ 、又はZが $CR^8$ の時は、 $R^{7c}$ は、 $R^{6c}$ 、 $R^{6a}$ 及び／又は $R^{6b}$ 、或いは $R^8$ と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

なお、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ 、又は $R^{7a}$ 及び $R^{7b}$ が一体となって該縮合環を形成するとは、 $R^{6a}$ 及び $R^{6b}$ 、又は $R^{7a}$ 及び $R^{7b}$ は一体となって環中の二重結合を形成することを意味する。

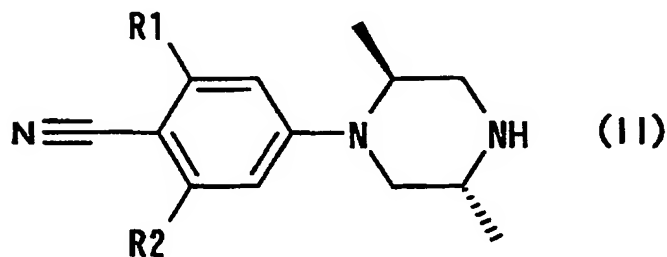
但し、 $R^1$ が $CF_3$ 、 $R^2$ が水素原子のとき、 $V-X=Y-Z$ は、2-キノリンまたは4-ベンゾフラザン以外の縮合環、 $CR^5-CR^6=CR^7-CR^8$ 、または、 $N-CR^6=N-CR^8$ を意味する。)

また、上記本発明化合物(I)で示されるジメチルピペラジン誘導体またはその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。

#### 【0006】

更に、本発明化合物の製造方法として、下記一般式(II)で示される化合物と、

#### 【化7】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$ : ハロゲン、シアノ、低級アルキル- $O$ -、低級アルキル、又はハロゲノ低級アルキル

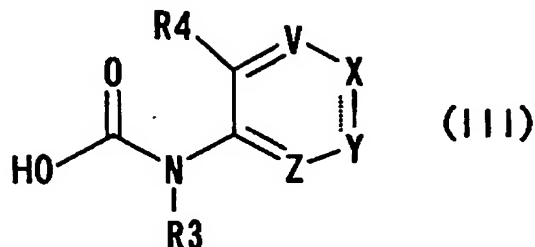
$R^2$ :  $H$ 、ハロゲン、又は低級アルキル- $O$ -)



【0007】

下記一般式 (I I I) で示される化合物または、その反応性誘導体

【化8】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R<sup>3</sup>: H、又は低級アルキル

【化9】

— : 単結合、又は二重結合

V: CR<sup>5</sup>、又は窒素原子

X: CR<sup>6</sup>、窒素原子、CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>、又はNR<sup>6c</sup>

Y: CR<sup>7</sup>、窒素原子、CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、又はNR<sup>7c</sup>

Z: CR<sup>8</sup>、又は窒素原子

【化10】

但し、XがCR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>、又はNR<sup>6c</sup>、及びYがCR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、又はNR<sup>7c</sup>を示すときは — は単結合を示すことがある。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>: 同一又は異なって、H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルキル—O—、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル—O—、ハロゲノ低級アルキル—S—、置換されてもよいシクロアルキル、低級アルキル—CO—

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、及びR<sup>6c</sup>: 同一又は異なってR<sup>6</sup>と同じ意味を示す。

R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、及びR<sup>7c</sup>: 同一又は異なってR<sup>7</sup>と同じ意味を示す。

但し、1) YがCR<sup>7</sup>であり、かつXがCR<sup>6</sup>、或いはZがCR<sup>8</sup>の時は、R<sup>7</sup>は、R<sup>6</sup>或いはR<sup>8</sup>と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

2) YがCR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>であり、かつXがNR<sup>6c</sup>、又はZがCR<sup>8</sup>の時は、R<sup>7a</sup>及び

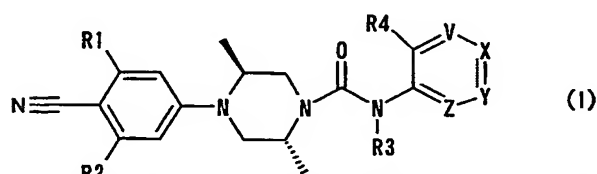
／又はR<sup>7b</sup>は、R<sup>6c</sup>、或いはR<sup>8</sup>と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

3) YがNR<sup>7c</sup>であり、かつXがCR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>或いはNR<sup>6c</sup>、又はZがCR<sup>8</sup>の時は、R<sup>7c</sup>は、R<sup>6c</sup>、R<sup>6a</sup>及び／又はR<sup>6b</sup>、或いはR<sup>8</sup>と一体となって、置換されてもよい縮合環を形成してもよい。

なお、R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>、又はR<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>が一体となって該縮合環を形成するとは、R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>、又はR<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>は一体となって環中の二重結合を形成することを意味する。)

を反応させることからなる一般式 (I)

【化11】

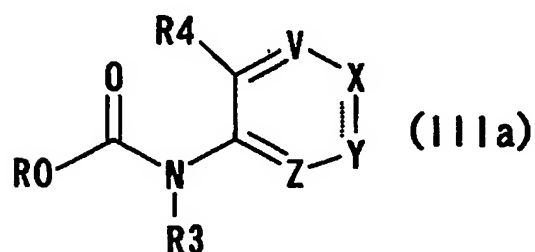


(式中の記号は前記の通りである。) で示されるジメチルピペラジン誘導体又はその塩を製造する方法。

【0008】

更にまた、下記一般式 (III a) で示される化合物又はその塩。

【化12】



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R: 低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、置換されてもよいアリール、又はスクシンイミド

その他の記号は前記の意味を示す。) に関する。

好ましくは、上記一般式 (III a) において、V-X=Y-ZがCH-CR<sup>6</sup>=N-CHである化合物又はその塩である。

## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

本発明について更に説明すると、次の通りである。

一般式 (I) で示される化合物について更に説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル」とは、C<sub>1-6</sub>アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキル、さらに好ましくはC<sub>1-3</sub>アルキルである。

「ハロゲン」としてはたとえば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などがあげられる。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、前述の低級アルキルの任意の水素原子が上記ハロゲンに置換した基であり、好ましくは、トリフルオロメチル、2, 2, 2, -トリフルオロエチルなどが挙げられる。

「シクロアルキル」とは、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキルを意味し、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。好ましくは炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキルである。

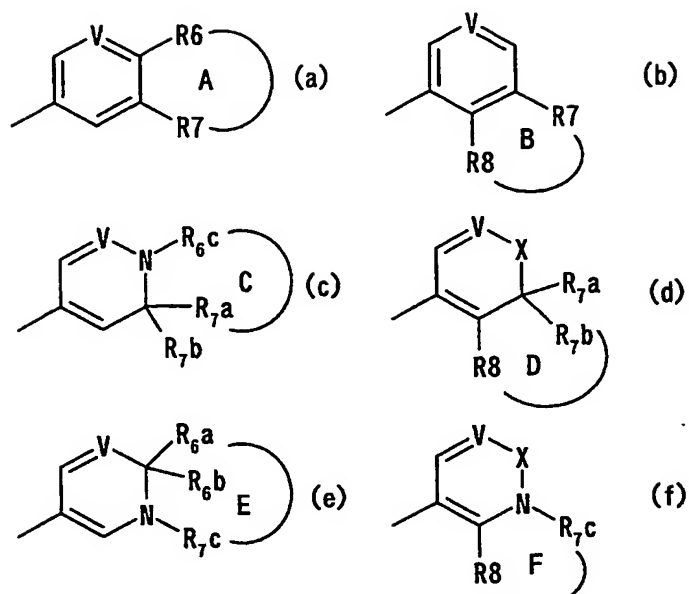
「アリール」とは、炭素数 6 乃至 10 の芳香族炭化水素環を意味し、具体的にはベンゼン、ナフタレンである。

## 【0010】

「一体となって置換されてもよい縮合環を形成する」とは、V-X-Y-Zで構成する 6 員環と飽和又は不飽和炭素環或いは飽和又は不飽和ヘテロ環とが縮合した 2 環縮合環を意味する。V-X-Y-Zで構成する 6 員環と縮合環の二重結合の位置は、共鳴構造式の一部を示し、本発明化合物には他の共鳴構造式によるものも包含する。

具体的には、下記一般式 (a) ~ (f) で示される基である。

## 【化 13】



好ましくは、(a) 及び (e) で示される基である。

一般式 (a) ~ (f) 中の A、B 環としては、5 又は 6 員の飽和又は不飽和炭素環、或いは環中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員飽和又は不飽和ヘテロ環を意味する。

C、E、F 環は、環中の窒素原子の他に更に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択される 1 以上のヘテロ原子を有していてもよい 5 又は 6 員飽和又は不飽和ヘテロ環を意味する。

なお、C 及び D 環は R<sup>7a</sup> 又は R<sup>7b</sup> の一方と R<sup>6c</sup> が一体となって上記炭素環 (D 環のみ) 又はヘテロ環を形成するか、或いは R<sup>7a</sup> と R<sup>7b</sup> が一体となって二重結合を形成し、更に R<sup>6c</sup> 或いは R<sup>8</sup> と一体となって上記炭素環 (D 環のみ) 又はヘテロ環を形成してもよい。E 環も同様に R<sup>6a</sup> 又は R<sup>6b</sup> の一方と R<sup>7c</sup> が一体となって上記ヘテロ環を形成するか、或いは R<sup>6a</sup> と R<sup>6b</sup> が一体となって二重結合を形成し、更に R<sup>7c</sup> と一体となって上記ヘテロ環を形成してもよい。

## 【0011】

飽和炭素環としては、シクロペンタン、シクロヘキサンが挙げられる。

不飽和炭素環としては、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等が挙げられる。

飽和ヘテロ環としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジオキサン、

モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、テトラヒドロピランが挙げられる。

不飽和ヘテロ環としては、ピロール、3-ピロリン、3, 6-ジヒドロピリミジン、3, 6-ジヒドロピリジン、ピリジン、フラン、チアゾール、チオフェン、イミダゾール、トリアゾール、ピリミジン、ピリダジン等の窒素原子1乃至2個を含む5又は6員不飽和ヘテロ環である。

(a) で示される環としては、キノリン、イソキノリン、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾチアゾール、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン、インダン、テトラヒドロナフタレンが好ましい。

(c) 又は (e) で示される環としては、イミダゾ [1, 2-a] ピリジンが好ましい。

#### 【0012】

「置換されてもよい」シクロアルキル、縮合環又はアリールは、1乃至3個の置換基を有していてもよい。

置換基は、置換される基の当該分野で慣用される通常の置換基を意味するが、ハロゲン、オキソ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、-OH、低級アルキル-、シクロアルキル、不飽和または飽和ヘテロ環が挙げられる。

化合物(III)の反応性誘導体としては、カルバミド酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどのアルキルエステル、トリフルオロメチルエステル、2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルなどのハロゲン低級アルキルエステル、フェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステルなどのフェニルエステルや1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシアミン系の化合物等脱離性の良いアルコールから誘導されるカルバミド酸の活性エステル、カルバミド酸クロリド、カルバミド酸ブロミドの如きカルバミド酸ハライド、カルバミド酸アジド、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や、トリフェニルホスフィンなどの有機燐化合物とN-ブロモスクシンイミド等の活性化剤の組み合わせで得られる燐酸系の混合酸無水物

などの混合酸無水物、イソシアナートが挙げられる。

### 【0013】

本発明化合物 (I) は、アミド結合に基づく幾何異性体が存在する。置換基の種類によっては、1個乃至複数個の炭素、窒素、硫黄等の不斉中心や軸不斉を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等や、さらにシクロヘキサン等の環に基づくシス体、トランス体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。

本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨージドまたはベンジルクロリド等である。

更に、本発明化合物は水和物、エタノール和物等の溶媒和物を形成することがあり、化合物によっては結晶多形を有する場合もあり、これらを全て包含する。

更に本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。本発明化合物の薬理学的に許容されるプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163頁から198頁に記載されている基が挙げられ

る。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の 1 級アミン、又は 2 級アミン、OH、COOH 等に変換できる基であり、例としては OH 基のプロドラッグとしては、例えば  $-OC(O)-$  置換されてもよい低級アルキル  $-C(O)OR$  ( $R$  は H 又は低級アルキルを示す、以下同様)、 $-OC(O)-$  置換されてもよい低級アルケニレン  $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-$  置換されてもよいアリール、 $-OC(O)-$  低級アルキル  $-O-$  低級アルキル  $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)-C(O)R$ 、 $-OC(O)-$  置換されてもよい低級アルキル、 $-OSO_2-$  置換されてもよい低級アルキル  $-C(O)OR$ 、 $-O-$  フタリジル、5-メチル-1,3-ジオキサソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が挙げられる。

#### 【0014】

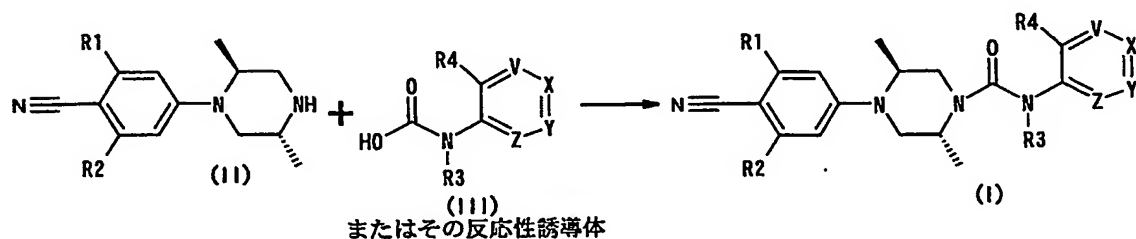
本発明の化合物 (I) およびその医薬品として許容される塩は、優れた抗アンドロゲン作用と経口活性に基づきアンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

#### 【0015】

(製造法)

第一製法

#### 【化14】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式 (II) で示される置換アミン又はその塩と、一般式 (III) で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物 (I) を製造する方法である。

#### 【0016】

特に本発明においてはイソシアナート、カルバミド酸のアルキルエステル、ハロゲン低級アルキルエステル、フェニルエステルおよび1-ヒドロキシスクシンイミドから得られる活性エステルとの縮合反応が有利である。

また、(III)に転移反応で変換可能なカルボン酸と(II)共存下にDPPAを作用させることにより系内でイソシアナートを発生させ一挙に(I)を得ることも可能である。本法は対応するカルボン酸より誘導されるイソシアナートが不安定な際等に有利である。

一方、カルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させる時など、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤を使用するのが好適である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン(DMI)等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

尚、反応に際して、置換アミン(II)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,4-ジメチルピペラジン、水素化ナトリウム(NaH)、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。またテトラブチルアンモニウムブロミドの様な相間移動触媒、18-クラウン-6、15-クラウン-5などのクラウンエーテル類の添加により反応を加速することも可能である。またピリジンな



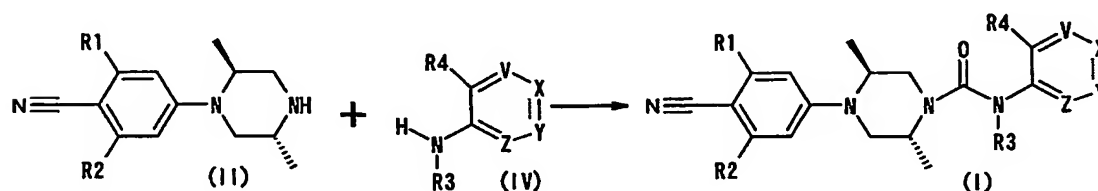
どは溶媒とすることもできる。

この際分子内に存在する酸素原子、硫黄原子、窒素原子等は保護基と結合していることが望ましい場合があり、このような保護基としてはGreene及びWuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜使い分けることができる。

【0017】

第二製法

【化15】



(式中の記号は、前記のとおりである。)

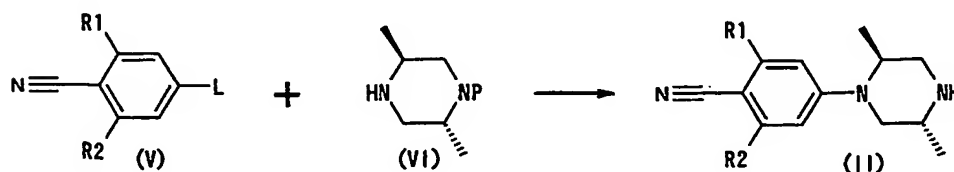
本製造法は、一般式(II)で示される置換アミン又はその塩を、炭酸または炭酸と等価な反応性誘導体と反応させた後、一般式(IV)で示される化合物を作用させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。

炭酸と等価な反応性誘導体として、ホスゲン、ホスゲンダイマー、トリホスゲン、CDI、DSC、フェニルクロロカーボナートまたは公知の等価体が使用可能である。

尚反応に際し、第一製法で示した条件が使用可能である。

上記の製法に従って合成した本発明化合物は、公知の反応を用いた官能基等の変換により、他の本発明化合物に変換可能である。

【化16】



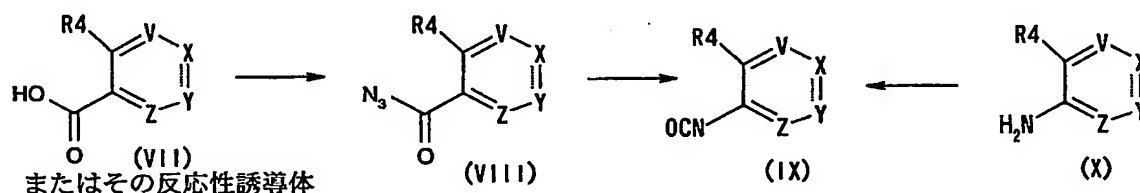
(上記の式においてLはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン、又はトリフル

オロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ等のアミンと反応して置換可能な官能基を表す。またPはベンジル、アリル、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の窒素原子の保護基又は水素原子を表す。)

本製造法で使用する化合物(II)は、化合物(V)を2,5-トランスジメチルピペラジンまたはそのN-置換誘導体(VI)と反応させ、適切な反応により保護基(P)を除去して得ることができる。この際光学活性な(VI)を用いることにより光学活性な(II)が合成可能である。光学活性な(VI)として、Pがアリル、ベンジル、tert-ブトキシカルボニルの誘導体は公知である。また(VI)がラセミ体又は2,5-トランスジメチルピペラジンの場合は、光学活性な環境下縮合反応を行うことにより光学活性な(II)を得ることが可能である。もしくは生成したラセミ体を光学分割することにより、光学活性な(II)を得ることができる。このような光学分割の方法としては、DAICEL社の光学分割カラムCHIRALCEL OH-Hのような既知の光学活性カラムが使用可能である。また、光学活性な酸を用いた光学分割も可能であり、この際使用される光学活性なカルボン酸として、酒石酸、ジパラトルオイル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、カンファスルホン酸、マンデル酸のような有機酸が使用可能である。このような光学分割法は有機合成化学協会編，“有機合成ハンドブック”，丸善，東京，1990年P760等に記載されている。尚、反応に際して、(VI)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、1, 8-ビストリメチルアミノナフタレン、DBU、DBN、DABCO、LDAなどの有機塩基、又はNaH、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。またテトラブチルアンモニウムブロミドの様な相間移動触媒、18-クラウン-6、15-クラウン-5などのクラウンエーテル類の添加により反応を加速することも可能である。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。更に触媒として有機金属触媒を用いることも好適であり、このような例としてYang, Bryant H.; Buchwald, Stephen L.. Journal of Organometallic Chemistry (1999), 576(1-2), 125-146に記載された条件等が使用可能である。

反応は使用する基質や条件によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、エタノール、メタノール等のアルコール性溶媒、アセトニトリル、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、DMIやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

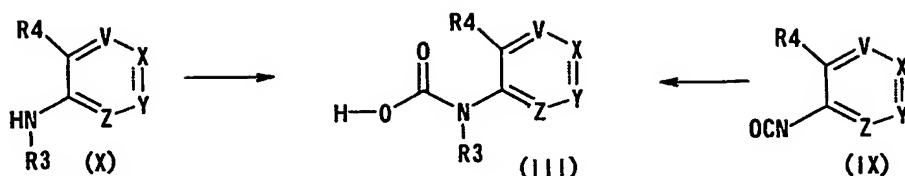
### 【化17】



第一製法で使用する(III)の反応性誘導体のひとつであるイソシアナート(IX)は、対応するカルボン酸(VII)、アミド、酸ヒドラジド等のカルボン酸誘導体から公知の転移反応を利用することにより合成することが好適である。カルボン酸(VII)からイソシアナート(IX)に変換する際は、カルボン酸を一旦酸クロリドや混合酸無水物、活性エステル等の反応性誘導体に変換した後アジ化ナトリウム等と反応させ、酸アジド(VIII)を得、ついで加熱または光の照射、ルイス酸等の活性化剤の添加等によりイソシアナート(IX)へと変換する方法等が有利である。このようなカルボン酸の活性化の条件として第一製法のカルバミド酸の活性化に記載した方法が適応可能である。またDPPA等を使用するとカルボン酸から酸アジドへの変換が容易であり、場合によっては一挙にイソシアナートへと変換することも可能である。一方、対応するアミン誘導体(X)をホスゲン、またはホスゲン等価体と反応させ、イソシアナートとする事も可能である。このような等価体としてホスゲンダイマー、トリホスゲン、CDI、クロロフェニルカーボナート、N,N-ジサクシニミジルカーボナート(DSC)や、ジtert-ブチルジカーボナートおよび4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)の組み合わせ等が挙げられる。この際、塩基の添加や加熱により反応を円滑に進行させることが出来る。

これらの反応に際し、第一製法で示した各種条件が使用可能である。

【化18】



一方、化合物(III)またはその反応性誘導体は、対応するアミン誘導体(X)をホスゲン、またはホスゲン等価体と反応させ、ついで各種アルコール、フェノール誘導体又は1-ヒドロキシスクシンイミドの様な窒素原子が保護されたN-ヒドロキシアミンを作用させることにより合成可能である。またメチルクロロカーボナートやクロロフェニルカーボナートの様な各種のハロカーボナートエステルと反応させることにより、または前述のイソシアナート(IX)を各種アルコールまたはフェノール誘導体と作用させる等の公知の反応により得られる。一方DSCをアミン誘導体(X)と反応させ、合成することも好適である。本反応に際し、第一製法で示した各種の条件が使用可能である。

【0018】

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物(I)の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物や反応剤または反応条件を使用することにより、立体選択的に合成するか、または異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ体の光学分割(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により、立体化学的に純粋な異性体導くことができる。

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、ある

いは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.01~50mg程度、非経口投与の場合成人1日当り0.001~5mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0019】

【実施例】

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

参考例 1-1

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-  
2-フルオロベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン10.0gのDMI25ml及

びアセトニトリル25ml溶液に2,4-ジフルオロベンゾニトリル8.17g及び炭酸セシウム31.9gを加え、120℃で2日攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えた後水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(85:15, v/v)溶出部を、クロロホルムから結晶化を行い表題化合物4.84gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.98 (3H, d, J=7), 1.14 (3H, d, J=6), 2.25-2.36 (1H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=14), 3.55-3.69 (2H, m), 4.00-4.18 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=2, 9), 6.87 (1H, dd, J=2, 15), 7.20-7.40 (5H, m), 7.55 (1H, t, J=9)

同様にして以下の化合物を合成した。

#### 参考例 1-2

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.98 (3H, d, J=7), 1.14 (3H, d, J=6), 2.24-2.39 (1H, m), 2.76 (1H, dd, J=4, 12), 3.27-3.36 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=14), 3.55-3.69 (2H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J=2, 9), 7.06 (1H, d, J=2), 7.20-7.41 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=9)

【0020】

#### 参考例 1-3

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン3.81gのDMI20ml溶液に4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル3.80g及びジイソプロピルエチルアミン7.27gを加え、封管中210℃で2日攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えた後水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(85:15, v/v)溶出部より表題化合物1.50gを固体として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (3H, d, J=7), 1.18 (3H, d, J=7), 2.29-2.36 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J=4, 12), 3.03-3.14 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m),

3.36-3.45 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=14), 3.64 (1H, d, J=14), 3.86-3.98 (1H, m), 6.61-6.68 (2H, m), 7.24-7.45 (6H, m)

#### 参考例 2

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルベンゾニトリル

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルベンゾニトリル1.81gをジクロロエタン50mlに溶解し、1-クロロエチルクロロカーボナート1.62gを加え、一夜加熱還流した。反応溶液を濃縮した後、メタノール50mlを加え、一夜加熱還流した。反応溶液を濃縮した後、水を加え、エーテルで洗浄した。水相を1M水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、表題化合物1.11gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.03-1.09 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.53 (1H, m), 3.05-3.22 (4H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=9)

【0 0 2 1】

#### 参考例 3-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2R, 5S)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル9.74gのDMI25ml及びアセトニトリル25ml溶液に2, 4-ジフルオロベンゾニトリル5g及び炭酸セシウム11.4gを加え、120℃で2日攪拌した。反応溶液を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(80:20, v/v)溶出部より表題化合物4.66gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 1.49 (9H, s), 3.23-3.48 (2H, m), 3.75-4.06 (2H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=3, 13), 6.58 (1H, dd, J=3, 9), 7.40 (1H, dd, J=8, 9)

参考例 3-2

(2 R, 5 S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (3H, d, J=7), 1.24 (3H, d, J=7), 1.49 (9H, s), 3.27-3.50 (2H, m), 3.70-4.06 (2H, m), 4.31 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.91 (1H, dd, J=3, 9), 7.06 (1H, d, J=2), 7.62 (1H, d, J=9)

参考例 3-3

(2 R, 5 S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

FABMS 349 [M+H]<sup>+</sup>

参考例 3-4

(2 R, 5 S)-4-(3-ブロモ-4-シアノフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 1.49 (9H, s), 3.23-3.45 (2H, m), 3.70-4.10 (2H, m), 4.31 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.73 (1H, dd, J=3, 9), 6.99 (1H, d, J=3), 7.44 (1H, d, J=9)

参考例 3-5

(2 R, 5 S)-4-(4-シアノ-3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

FABMS 352 [M+H]<sup>+</sup>

参考例 3-6

(2 R, 5 S)-4-(3, 4-ジシアノフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 1.49 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J=4, 13), 3.11-3.19 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=3, 9), 7.07, (1H, d, J=3), 7.57 (1H, d, J=9)

【0 0 2 2】

参考例 4-1

4-[(2 S, 5 R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-



## 2-メトキシベンゾニトリル

4-[(2S, 5R)-4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンゾニトリル5.17gをTHF20ml及びメタノール6mlに溶解し、ポタシウム tert-ブトキシド9.83gを加え、一夜室温にて攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル(80:20, v/v)溶出部より表題化合物4.72gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.01 (3H, d, J=6), 1.13 (3H, d, J=6), 2.24-2.34 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 3.46-3.58 (2H, m), 3.65 (1H, d, J=14), 3.86 (3H, s), 4.05-4.19 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=2), 6.52 (1H, dd, J=2, 9), 7.20-7.42 (6H, m)

同様にして以下の参考例を合成した。

## 参考例 4-2

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

FABMS 346 [M+H]<sup>+</sup>

## 参考例 4-3

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル

参考例 4-1と同様に4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル及び1等量のポタシウム tert-ブトキシドを用いて合成した。

FABMS 264 [M+H]<sup>+</sup>

## 参考例 4-4

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジメトキシベンゾニトリル

参考例 4-1と同様に4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル及び4.6等量のポタシウム tert-ブト

キシドを用いて合成した。

FABMS 276 [M+H]<sup>+</sup>

【0023】

#### 参考例 5

(2R, 5S) - 4 - (3-tert-ブトキシ-4-シアノフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(2R, 5S) - 4 - (3-フルオロ-4-シアノフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 3.12gをTHF20mlに溶解し、ポタシウム tert-ブトキシド1.40gを加え、一夜加熱還流した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表題化合物1.11gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (3H, d, J=7), 1.24 (3H, d, J=7), 1.46 (9H, s), 1.49 (9H, s), 3.18-3.40 (2H, m), 3.70-4.05 (2H, m), 4.25-4.60 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=3), 6.53 (1H, dd, J=3, 9), 7.37 (1H, d, J=9)

#### 参考例 6 - 1

4 - [(2S, 5R) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2-フルオロベンゾニトリル

(2R, 5S) - 4 - (4-シアノ-3-フルオロフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル15.0gをジクロロメタン150mlに溶解し、トリフルオロ酢酸30mlを加え、室温にて一夜攪拌した。反応溶液を留去した後、1M塩酸を加えクロロホルムで洗浄した。水相を5Mの水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去し表題化合物12.0gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (3H, d, J=6), 1.21 (3H, d, J=7), 2.70 (1H, dd, J=4, 13), 3.04-3.13 (1H, m), 3.22-3.37 (3H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=2, 13), 6.62 (1H dd, J=2, 9), 7.40 (1H, dd, J=8, 9)

同様にして以下の参考例を合成した。

なお、参考例 6 - 1, 6 - 2, 6 - 4 は、参考例 2 と同様の方法によっても合成し、それらの物性値は、ここに記載した物性値に一致した。

## 参考例 6-2

2-クロロ-4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.16-1.22 (6H, m), 2.69 (1H, dd, J=5, 13), 3.00-3.36 (4H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J=2, 9), 6.87 (1H, d, J=2), 7.46 (1H, d, J=9)

## 参考例 6-3

2-プロモ-4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (3H, d, J=5), 1.20 (3H, d, J=5), 2.71 (1H, dd, J=5, 13), 2.99-3.09 (1H, m), 3.22-3.35 (3H, m), 3.62-3.76 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J=3, 9), 7.05 (1H, d, J=3), 7.44 (1H, d, J=9)

## 参考例 6-4

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (3H, d, J=6), 1.17 (3H, d, J=6), 2.69 (1H, dd, J=6, 12), 2.89 (1H, dd, J=6, 12), 3.16-3.32 (4H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.41 (1H, d, J=2), 6.51 (1H, dd, J=2, 9), 7.39 (1H, d, J=9)

## 参考例 6-5

2-tert-ブトキシ-4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.11 (3H, d, J=6), 1.17 (3H, d, J=6), 1.46 (9H, s), 2.60-2.76 (1H, m), 2.78-2.92 (1H, m), 3.13-3.35 (3H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=2), 6.65 (1H, dd, J=2, 8), 7.39 (1H, d, J=8)

## 参考例 6-6

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル

FABMS 252 [M+H]<sup>+</sup>

## 参考例 6-7

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]フタロニトリル  
 NMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.21 (3H, d, J=5), 1.23 (3H, d, J=5), 2.73 (1H, dd, J=4, 13),  
 , 3.11-3.19 (1H, m), 3.29-3.39 (3H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 7.00 (1H, dd,  
 J=3, 9), 7.09, (1H, d, J=3), 7.56 (1H, d, J=9)

参考例 6-8

4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-(トリフル  
 オロメチル)ベンゾニトリル

FABMS 284 [M+H]<sup>+</sup>

【0024】

参考例 7

6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバミド酸メチル

6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン3.00gをピリジン15mlに溶解し、  
 氷冷下クロロギ酸メチル2.1mlを加えた後室温で2時間攪拌した。反応溶液に氷  
 冷下飽和重曹水30mlを加え1時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、水洗後減圧乾  
 燥して表題化合物3.88gを得た。

NMR(CDC1<sub>3</sub>): 3.82 (3H, s), 7.39 (1H, br s), 7.65 (1H, d, J=9), 8.16-8.22  
 (1H, m), 8.58-8.63 (1H, m)

参考例 8 (参考例 7 の別法)

6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸1.91gを酢酸エチルに懸濁し、トリエチルア  
 ミン1.52g及びDPPA3.03gを加え、3時間攪拌した。飽和重曹水及び飽和食塩水で  
 洗浄し、溶媒を留去して、6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸アジド2.0gを固  
 体として得た。得られた酸アジドをトルエン20mlに溶解し、30分加熱還流し5-イ  
 ソシアナート-2-(トリフルオロメチル)ピリジンへと変換した後、室温にてメタ  
 ノール1mlを加え1時間攪拌した。反応溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて  
 乾燥した後、溶媒を留去し、表題化合物1.2gを得た。

【0025】

参考例 9-1

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸 エチル

60%NaH762mgをエーテル25mlに懸濁し、氷冷下ギ酸エチル20gを滴下した。次いで

、3,3-ジエトキシプロパン酸エチル5.0gのエーテル溶液12mlを滴下した。同温度にて2日攪拌した後、アセトアミジン塩酸塩2.50gを加え、室温にて1日攪拌した。反応溶液に酢酸5ml及び水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:7, v/v)溶出部より表題化合物2.93gを得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ): 1.34 (3H, t, J=7), 2.71 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=7), 9.12 (2H, s)

同様にして以下の参考例を合成した。

#### 参考例 9 - 2

2-tert-ブチルピリミジン-5-カルボン酸 エチル

NMR(DMSO- $d_6$ ): 1.33 (3H, t, J=7), 1.38 (9H, s), 4.37 (2H, q, J=7), 9.19 (2H, s)

#### 参考例 9 - 3

2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸 エチル

NMR(DMSO- $d_6$ ): 1.04-1.22 (4H, m), 1.33 (3H, t, J=7), 2.25-2.36 (1H, m), 4.35 (2H, q, J=7), 9.05 (2H, s)

#### 【 0 0 2 6 】

#### 参考例 1 0

4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼン10gをDMF20mlに溶解し、水0.2mlを加えた。次いでアルゴン気流下シアン化亜鉛3.72g及び1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン484mg及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム484mgを加え、140℃にて2時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、塩化アンモニウム、アンモニア水、水を加え、生成した固体を濾取した。次いでこの固体をメタノールにて洗浄し、洗液を濃縮して表題化合物5.7gを固体として得た。

NMR(DMSO- $d_6$ ): 2.50 (3H, s), 7.21-7.31 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=6, 9)

#### 参考例 1 1

(2R, 5S)-4-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,5-ジメチル  
ピペラジン-1-カルボニルクロリド

トリホスゲン1.15gをジクロロメタン30mlに溶解し、氷冷下4-[(2S, 5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル3.0g及びトリエチルアミン1.62mlのジクロロメタン30ml溶液を滴下し、1日攪拌した。水洗後、有機層を希塩酸で洗浄し、溶媒を留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:3, v/v)溶出部より、表題化合物1.44gを無色粉末として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.07 (1.3H, d, J=7), 1.11 (1.7H, d, J=6), 1.23 (1.7H, d, J=6), 1.25 (1.3H, d, J=7), 3.40-3.58 (2H, m), 3.70-3.96 (2H, m), 4.32-3.58 (2H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9) FABMS 346 [M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 1 2 - 1

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸

2-メチルピリミジン-5-カルボン酸 エチル2.9gをエタノール30mlおよび1M水酸化ナトリウム水溶液20ml中2時間攪拌した。結晶を濾取し、水で洗浄後乾燥を行い表題化合物1.9gを得た。

FABMS 139 [M+H]<sup>+</sup>

同様にして以下の参考例を合成した。

#### 参考例 1 2 - 2

2-tert-ブチルピリミジン-5-カルボン酸

FABMS 181 [M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 1 2 - 3

2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸

FABMS 165 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 0 2 7 】

#### 参考例 1 3 - 1

2-シクロプロピルキナゾリン-6-カルボニトリル

4-フルオロ-3-ホルミルベンゾニトリル1.5g、炭酸カリウム2.0g、モレキュラーシーブス4A2.3gおよびシクロプロパンカルボキシミダミド塩酸塩1.7gをアセト

ニトリル60mlに懸濁し、6日加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(8:2, v/v)溶出部より、表題化合物220mgを無色固体として得た。

FABMS 196[M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 13-2

アセトアミジン塩酸塩を用い、参考例13-1と同様の操作により、2-メチルキナゾリン-6-カルボニトリルを合成した。

FABMS 170[M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 14-1

2-シクロプロピルキナゾリン-6-カルボン酸

2-シクロプロピルキナゾリン-6-カルボニトリル210mgおよび水酸化カリウム450mgを2-プロパノール8ml及び水1mlに溶解し、一夜加熱還流した。塩酸を加え溶媒を留去し、表題化合物を粗カルボン酸として得た。

FABMS 215[M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 14-2

参考例14-1と同様の方法により、2-メチルキナゾリン-6-カルボン酸を合成した。

。

FABMS 189[M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 15

2-メトキシ-6-ニトロキノキサリン

2-クロロ-6-ニトロキノキサリン1.16gをTHF10mlに溶解し、ソジウムメトキシド1.0gを加え、30分加熱還流し溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化を行い、表題化合物776mgを得た。

FABMS 206[M+H]<sup>+</sup>

【0028】

#### 参考例 16

2-モルホリノ-6-ニトロキノキサリン

2-クロロ-6-ニトロキノキサリン1.16gをTHF10mlに溶解し、モルホリン20mlを加

え、30分加熱還流し溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテルで結晶化を行い、表題化合物1.5gを得た。

FABMS 261[M+H]<sup>+</sup>

参考例 17-1

2-メトキシキノキサリン-6-アミン

2-メトキシ-6-ニトロキノキサリン726mgをメタノール20mlに溶解し、鉄粉1.0gおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え一夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、溶媒を留去した。残留物に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール(100:1, v/v)より表題化合物770mgを得た。

FABMS 176[M+H]<sup>+</sup>

参考例 17-2

参考例17-1と同様に、2-モルホリノキサリン-6-アミンを得た。

FABMS 231[M+H]<sup>+</sup>

参考例 17-3

参考例17-1と同様に、2-モルホリノ-6-ニトロキノリンを還元して2-モルホリノキノリン-6-アミンを得た。

FABMS 230[M+H]<sup>+</sup>

参考例 18

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸メチル866mgをメタノール10mlに溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え一夜攪拌した。1M塩酸5mlを加え溶媒を留去した。少量の水、エタノール及びメタノールを加え、結晶を濾取し、表題化合物530mgを得た。

FABMS 163[M+H]<sup>+</sup>

【0029】

実施例 1-1



(2 R, 5 S) - 4' - シアノ - 4 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサニリド  
4 - [(2 S, 5 R) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 6 - メトキシベンゾニトリル 500mg をアセトニトリル 20ml に溶解し、4 - イソシアナートベンゾニトリル 274mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルを加え濾過した。濾液を留去し、得られた粉末をヘキサン - 酢酸エチル (85 : 15, v/v) より結晶化し、表題化合物 535mg を得た。

#### 実施例 2 - 1

(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド  
2 - フルオロイソニコチン酸 875mg を酢酸エチル 20ml に懸濁し、オキザリルクロリド 0.76ml 及び DMF 0.01ml を加え、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、再度酢酸エチルを加え溶媒を留去した。得られた 2 - フルオロイソニコチン酸クロリドを酢酸エチル 20ml に溶解し、氷冷下ソジウムアジド 1.01g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。飽和重曹水次いで水にて有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。トルエンを加え、再度溶媒を留去し、2 - フルオロイソニコチン酸アジドを得た。得られた酸アジドをトルエン 30ml 中 30 分加熱還流し、2 - フルオロ - 4 - イソシアナートピリジンへと変換した後、氷冷した。  
4 - [(2 S, 5 R) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 6 - ジフルオロベンゾニトリル 1.09g を酢酸エチル 5ml に溶解し、前述の反応溶液に滴下し室温にて 18 時間攪拌した。生成した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表題化合物 1.01g を無色結晶として得た。

#### 実施例 3 - 1

(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - N - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド  
2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸 374mg を酢酸エチル 10ml に懸濁

し、トリエチルアミン345mg及びDPPA690mgを加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水次いで水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。トルエンを加え、溶媒を留去し、2-シクロプロピルピリミジン-5-カルボン酸アジドを得た。得られた酸アジドをトルエン20mlに溶解し、30分加熱還流し、2-シクロプロピル-5-イソシアナートピリミジンへと変換し、反応溶液を氷冷した。4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル500mgを酢酸エチル3mlに溶解し、前述の反応溶液に滴下後、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム(3:97, v/v)溶出部より、得られた油状物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化を行い、表題化合物626mgを得た。

#### 【0030】

##### 実施例4-1

(2R, 5S)-4'-(1-シアノシクロプロピル)-4-(4-シアノ-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサニリド

1-(4-アミノフェニル)シクロプロパンカルボニトリル475mgをピリジン10mlに溶解し、氷冷下クロロフェニルカーボナート493mgを加え、室温にて24時間攪拌した。次いで4-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-6-メトキシベンゾニトリル790mgのピリジン溶液5mlを滴下し、100℃にて1時間攪拌した。反応溶液を留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した後、飽和重曹水次いで水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)溶出部より表題化合物751mgを得た。

##### 実施例5

(2R, 5S)-4'-シアノ-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5-ジメチル-2'-トリフルオロメトキシピペラジン-1-カルボキサニリド

60%NaH185mgをDMF10mlに懸濁し、室温にて4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル855mgを加え、50℃にて10分攪拌した。

(2R, 5S)-4-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド1.33gをDMF30mlに溶解し、室温にて前述の反応溶液を滴下し3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より、表題化合物1.08gを得た。

### 【0031】

#### 実施例6-1

(2R, 5S)-2'-シアノ-4-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-5'-トリフルオロメチルピペラジン-1-カルボキサニリド60%NaH80mgをTHF10mlに懸濁し、室温にて2-アミノ-4-トリフルオロメチルベンゾニトリル337mgを加え、室温にて30分攪拌した。次いで、(2R, 5S)-4-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド558mgを加え、室温にて17時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)溶出部より、表題化合物358mgを得た

#### 実施例7-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルカルバミド酸メチル500mgと4-[(2S, 5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル557mgをトルエン5mlに溶解し、DBU0.03mlを加え100℃に加熱し8時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(96:4, v/v)溶出部より、表題化合物450mgを得た。

以下の表に上記実施例及び上記実施例と同様の方法により合成した化合物の構

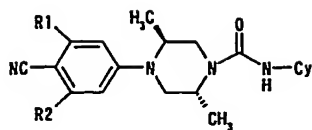
造及び物性値を示す。

なお、表中の記号は以下の意味を有する。

Ex. : 実施例番号、Me : メチル、MS : 特に記載がないときは、FABMS [M+H]  
+の値を意味する。mp : 融点 (°C)、再結晶溶媒を括弧内に示し、分解を示し  
たものは(dec.)を記載した。

【 0 0 3 2 】

【表 1】



Ex.	R1	R2	Cy	物性値	
1-1	OMe	F		MS: 408	
1-2	Cl	H		MS: 394	
1-3	OMe	H		MS: 390	NMR(DMSO-d6): 1.07 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=7), 3.28-3.38 (4H, m), 3.61 (1H, d, J=12), 4.29 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.53 (1H, d, J=2), 6.60 (1H, dd, J=2, 9), 7.44 (1H, d, J=9), 7.70 (4H, s), 9.03 (1H, s)
1-4	Br	H		MS: 438	
1-5	OMe	F		MS: 425	NMR(DMSO-d6): 1.11 (3H, d, J=6), 1.19 (3H, d, J=6), 2.51 (3H, s), 3.33-3.45 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=12), 3.88 (1H, d, J=12), 3.92 (3H, s), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 6.36 (1H, d, J=2), 6.61 (1H, dd, J=2, 14), 7.65 (2H, d, J=9), 7.88 (2H, d, J=9), 8.95 (1H, s)
1-6	Cl	H		MS: 411	NMR(DMSO-d6) 1.09 (3H, d, J=6), 1.18 (3H, d, J=7), 2.51 (3H, s), 3.29-3.45 (2H, m), 3.67 (1H, d, J=11), 3.89 (1H, d, J=13), 4.29 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.00 (1H, dd, J=2, 9), 7.17 (1H, d, J=2), 7.66 (2H, d, J=9), 7.89 (2H, d, J=9), 8.94 (1H, s)
1-7	OMe	H		MS: 407	NMR(DMSO-d6) 1.08 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 2.51 (3H, s), 3.28-3.48 (2H, m), 3.62 (1H, d, J=12), 3.85-3.94 (4H, m), 4.29 (1H, br s), 4.52 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=9), 7.44 (1H, d, J=9), 7.65 (2H, d, J=8), 7.88 (2H, d, J=8), 9.39 (1H, s)
1-8	OMe	F		MS: 451	
1-9	OMe	H		MS: 465	
1-10	OMe	H		MS: 449	
1-11	OMe	H		MS: 395	
1-12	OMe	H		MS: 410	
1-13	CN	H		MS: 385	NMR(DMSO-d6): 1.09 (3H, d, J=6), 1.18 (3H, d, J=6), 3.28-3.48 (2H, m), 3.75 (1H, d, J=13), 3.89 (1H, d, J=13), 4.33 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.30 (1H, dd, J=2, 9), 7.61 (1H, d, J=2), 7.82 (1H, d, J=9), 9.02 (1H, s)
2-1	F	F		MS: 390	NMR(DMSO-d6): 1.10 (3H, d, J=7), 1.17 (3H, d, J=7), 3.30-3.47 (2H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 4.43-4.56 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=13), 7.28-7.45 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=5), 9.27 (1H, br s)
2-2	CF3	H		MS: 419	NMR(DMSO-d6): 1.11 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=6), 2.54 (3H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 3.83-3.95 (1H, m), 4.32-4.55 (2H, m), 7.23-7.35 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 8.79 (2H, s), 8.83 (1H, br s)
3-1	OMe	F		MS: 425	NMR(DMSO-d6): 0.89-1.01 (4H, m), 1.10 (3H, d, J=7), 1.18 (3H, d, J=6), 2.08-2.18 (1H, m), 3.27-3.45 (2H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.81-3.89 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.26-4.37 (1H, m), 4.40-4.51 (1H, m), 6.34-6.39 (1H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 8.71 (2H, s), 8.78 (1H, br s)

【0033】

【表 2】

Ex.	R1	R2	Cy	物性値	
3-2	OMe	F		MS: 399	
3-3	OMe	F		mp:217-220 (AcOEt)	MS: 452
3-4	OMe	F		MS: 409	NMR(DMSO-d6): 1.11 (3H, d, J=6), 1.21 (3H, d, J=6), 3.28-3.49 (2H, m), 3.70 (1H, d, J=12), 3.86-3.95 (4H, m), 4.33 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.37 (1H, br s), 6.61 (1H, dd, J=2, 14), 7.91 (1H, d, J=8), 8.15 (1H, dd, J=2, 8), 8.85 (1H, d, J=2), 9.25 (1H, s)
3-5	OMe	F		MS: 402	NMR(DMSO-d6): 1.09 (3H, d, J=6), 1.19 (3H, d, J=7), 3.30-3.48 (2H, m), 3.64-3.94 (5H, m), 4.32 (1H, br s), 4.49 (1H, br s), 6.37 (1H, d, J=2), 6.61 (1H, dd, J=2, 6), 7.32 (1H, d, J=2), 7.40 (1H, dt, J=2, 6), 8.00 (1H, d, J=6), 9.29 (1H, s)
3-6	OMe	F		MS: 437	
3-7	OMe	F		mp:184-190 (dec.) (MeOH-Et2O)	NMR(DMSO-d6): 1.13 (3H, d, J=6), 1.23 (3H, d, J=7), 3.33-3.52 (2H, m), 3.66-3.76 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.97-4.05 (1H, m), 4.29-4.40 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.36-6.41 (1H, m), 6.58-6.66 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=5, 8), 8.25-8.29 (2H, m), 8.51 (1H, br s), 8.93-9.00 (1H, m), 9.06 (1H, dd, J=2, 5), 9.45 (1H, br s)
3-8	Cl	H		MS:385	NMR(DMSO-d6): 1.09 (3H, d, J=6), 1.19 (3H, d, J=6), 2.54 (3H, s), 3.30-3.43 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=12), 3.87 (1H, d, J=14), 4.25-4.35 (1H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J=3, 9), 7.18 (1H, d, J=3), 7.67 (1H, d, J=9), 8.79 (2H, s)
3-9	Cl	H		MS: 411	NMR(DMSO-d6): 0.85-1.05 (4H, m), 1.09 (3H, d, J=6), 1.18 (3H, d, J=7), 2.06-2.20 (1H, m), 3.26-3.46 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=13), 3.86 (1H, d, J=14), 4.30 (1H, br s), 4.47 (1H, br s), 7.01 (1H, dd, J=2, 9), 7.18 (1H, d, J=2), 7.67 (1H, d, J=9), 8.72 (2H, s), 8.78 (1H, s)
3-10	Cl	H		MS: 468	
3-11	Cl	H		mp:222-224 (AcOEt-EtOH)	
3-12	Cl	H		MS: 395	NMR(DMSO-d6): 1.09 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=6), 3.33-3.50 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=13), 3.90 (1H, d, J=14), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.01 (1H, dd, J=2, 9), 7.18 (1H, d, J=2), 7.68 (1H, d, J=9), 7.91 (1H, d, J=9), 8.16 (1H, dd, J=2, 9), 8.85 (1H, d, J=2), 9.25 (1H, s)
3-13	OMe	H		MS: 381	
3-14	OMe	H		MS: 391	NMR(DMSO-d6): 1.08 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 3.30-3.95 (7H, m), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 6.54 (1H, d, J=2), 6.61 (1H, dd, J=2, 9), 7.45 (1H, d, J=9), 7.91 (1H, d, J=9), 8.15 (1H, dd, J=2, 9), 8.85 (1H, d, J=2), 9.25 (1H, s)
3-15	OMe	H		mp:211-213 (AcOEt)	NMR(DMSO-d6): 1.09 (3H, d, J=6), 1.23 (3H, d, J=7), 3.30-3.40 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.86-3.96 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.24-4.38 (1H, m), 4.44-4.60 (1H, m), 6.50-6.66 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=9), 7.79 (1H, d, J=8), 8.19 (1H, dd, J=2, 8), 8.86 (1H, d, J=2), 9.16 (1H, br s)
3-16	OMe	H		MS: 464	

【0034】

【表 3】

Ex.	R1	R2	Cy	物性値	
3-17	OMe	H		MS: 407	NMR(DMSO-d6): 0.85-1.02 (4H, m), 1.08 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=7), 2.08-2.20 (1H, m), 3.26-3.50 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 3.85 (3H, m), 4.30 (1H, br s), 4.47 (1H, br s), 6.54 (1H, br s), 6.56-6.68 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=9), 8.72 (2H, s), 8.79 (1H, br s)
3-18	OMe	H		MS: 384	NMR(DMSO-d6): 1.08 (3H, d, J=6), 1.22 (3H, d, J=6), 3.30-3.50 (2H, m), 3.57-3.93 (5H, m), 4.31 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 6.54 (1H, d, J=2), 6.61 (1H, dd, J=2, 9), 7.34 (1H, d, J=2), 7.38-7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9), 8.00 (1H, d, J=6), 9.29 (1H, s)
3-19	OMe	H		MS: 381	
3-20	F	H		mp:175-176 (AcOEt-hexane) MS: 422	
3-21	Br	H		mp:98-101 (Et2O)	NMR(DMSO-d6): 0.89-1.00 (4H, m), 1.09 (3H, d, J=7), 1.18 (3H, d, J=7), 2.09-2.17 (1H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.67 (1H, d, J=12), 3.86 (1H, d, J=13), 4.29 (1H, br s), 4.46 (1H, br s), 7.04 (1H, dd, J=3, 9), 7.30 (1H, d, J=3), 7.64 (1H, d, J=9), 8.72 (2H, s), 8.78 (1H, s)
3-22	Br	H		mp:116-118 (Et2O)	
3-23	Br	H		mp:216-218 (AcOEt-hexane)	NMR(DMSO-d6): 1.09 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=6), 3.30-3.38 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.86-3.99 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.45-4.56 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=9), 7.79 (1H, d, J=9), 8.15-8.22 (1H, m), 8.82-8.87 (1H, m), 9.15 (1H, s)
3-24	Br	H		MS: 439	
3-25	Br	H		MS: 464	
3-26	Br	H		MS: 432	NMR(DMSO-d6): 1.07 (3H, d, J=6), 1.19 (3H, d, J=7), 3.29-3.37 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=2, 9), 7.26-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=9), 8.00 (1H, d, J=6), 9.27 (1H, br s)
3-27	Br	H		MS: 448	NMR(DMSO-d6): 1.07 (3H, d, J=6), 1.19 (3H, d, J=7), 3.28-3.37 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.23-4.34 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=2, 9), 7.29 (1H, d, J=2), 7.49 (1H, d, J=2, 5), 7.64 (1H, d, J=9), 7.67 (1H, d, J=2), 8.16 (1H, d, J=5), 9.19 (1H, br s)
3-28	Me	H		mp:220-223 (toluene-AcOEt)	NMR(DMSO-d6): 1.07 (3H, d, J=6), 1.22 (3H, d, J=6), 2.40 (3H, s), 3.26-3.35 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.87-3.96 (1H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.43-4.57 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=9), 7.79 (1H, d, J=8), 8.16-8.23 (1H, m), 8.83-8.87 (1H, m), 9.16 (1H, s)
3-29	O-tBu	H		MS: 476	
3-30	CF3	H		MS: 445	NMR(DMSO-d6): 0.88-1.01 (4H, m), 1.11 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 2.08-2.18 (1H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8), 8.72 (2H, s), 8.79 (1H, br s)

【0035】

【表 4】

Ex.	R1	R2	Cy	物性値	
3-31	CF <sub>3</sub>	H		MS: 461	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.11 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=6), 1.33 (9H, s), 3.35-3.50 (2H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=9), 8.82 (2H, s), 8.86 (1H, br s)
3-32	CF <sub>3</sub>	H		MS: 443	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.14 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 3.35-3.55 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 7.94 (1H, d, J=10), 8.14 (1H, d, J=2), 8.22-8.28 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=2), 9.42 (1H, br s), 9.59 (1H, br s), 14.7 (1H, br s)
3-33	CF <sub>3</sub>	H		MS: 461	
3-34	CF <sub>3</sub>	H		MS: 443	
3-35	CF <sub>3</sub>	H		MS: 469	
3-36	CF <sub>3</sub>	H		MS: 495	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.00-1.28 (10H, m), 2.23-2.36 (1H, m), 3.36-3.52 (2H, m), 3.76 (1H, d, J=12), 3.95 (1H, d, J=13), 4.32-4.46 (1H, m), 4.47-4.64 (1H, m), 7.20-7.37 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=9), 7.86 (1H, d, J=9), 8.02 (1H, dd, J=2, 9), 8.21 (1H, d, J=2), 9.00 (1H, s), 9.33 (1H, s)
3-37	CF <sub>3</sub>	H		MS: 457	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.10 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=7), 2.54-2.60 (2H, m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.31-4.41 (1H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=2, 9), 7.30 (1H, d, J=2), 7.49 (1H, dd, J=2, 8), 7.53 (1H, d, J=8), 7.76 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J=9), 9.00 (1H, br s)
3-38	CF <sub>3</sub>	H		FABMS [M-H] <sup>-</sup> 453	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.14 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 3.38-3.64 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=12), 3.97 (1H, d, J=14), 4.40 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 7.96-8.05 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=2), 8.77 (1H, d, J=2), 8.84 (1H, d, J=2), 9.13 (1H, s)
3-39	OMe	OMe		MS: 464	
3-40	CN	H		MS: 429	
3-41	CN	H		MS: 376	
3-42	CN	H		MS: 402	
4-1	F	OMe		MS: 448	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.09 (3H, d, J=6), 1.16 (3H, d, J=7), 1.38-1.45 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.24-4.34 (1H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 6.36 (1H, br s), 6.55-6.64 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=9), 7.50 (1H, d, J=9), 8.64 (1H, s)
4-2	CF <sub>3</sub>	H		MS: 460	
4-3	CF <sub>3</sub>	H		MS: 459	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.11 (3H, d, J=7), 1.21 (3H, d, J=7), 3.34-3.51 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 4.47-4.60 (1H, m), 5.34 (2H, s), 7.22-7.34 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=1, 8), 7.77 (1H, d, J=9), 7.80-7.92 (2H, m), 9.12 (1H, s)
4-4	CF <sub>3</sub>	H		MS: 474	

【0036】

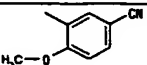
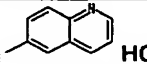
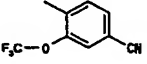
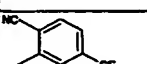
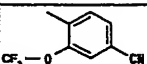
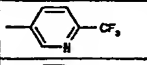
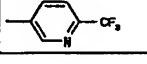


【表 5】

Ex.	R1	R2	Cy	物性値	
4-5	CF <sub>3</sub>	H		MS: 539	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.13 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=6), 3.36-3.62 (5H, m), 3.71-3.77 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=12), 3.93 (1H, d, J=13), 4.37 (1H, br s), 4.55 (1H, br s), 7.18 (1H, d, J=9), 7.27 (1H, d, J=9), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=9), 7.65 (1H, d, J=9), 7.76-7.78 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=9), 8.68 (1H, s)
4-6	CF <sub>3</sub>	H		MS: 485	
4-7	CF <sub>3</sub>	H		MS: 540	
4-8	CF <sub>3</sub>	H		MS: 471	
4-9	OMe	F		MS: 454	
4-10	OMe	F		MS: 439	
4-11	OMe	H		MS: 424	
4-12	OMe	H		MS: 424	
4-13	OMe	H		MS: 458	
4-14	OMe	H		MS: 424	
4-15	OMe	H		MS: 404	
4-16	OMe	H		FABMS 415 [M-H] <sup>-</sup>	
4-17	OMe	H		MS: 430	
4-18	OMe	H		MS: 404	
4-19	OMe	H		MS: 404	
4-20	OMe	H		MS: 404	
4-21	OMe	H		MS: 404	
4-22	OMe	H		MS: 450	

【0037】

【表 6】

Ex.	R1	R2	Cy	物性値	
4-23	OMe	H		MS: 420	
4-24	OMe	H		MS: 416	
5	CF <sub>3</sub>	H		MS: 512	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.10 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=6), 3.36-3.53 (2H, m), 3.68-3.85 (2H, m), 4.30-4.53 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=9), 7.94-7.98 (1H, m), 8.88 (1H, br s)
6-1	OMe	H		MS: 458	
6-2	OMe	H		MS: 474	
7-1	OMe	H		MS: 434	
7-2	Br	H		MS: 483	

【0038】

## (試験法)

本発明化合物の有用性は、下記の試験方法により確認することができる。

## 1. ヒトアンドロゲン受容体に対する転写活性化調節作用

ヒト アンドロゲン受容体発現遺伝子、MMTVレポーター遺伝子安定形質転換体およびSV40レポーター遺伝子安定形質転換体の取得

CHO細胞を、直径100 mmの細胞培養用ディッシュに $1 \times 10^6$ 個播き、12~18時間後に、リン酸カルシウムと共沈殿させたヒト アンドロゲン受容体発現プラスミド、MMTV-LTRルシフェラーゼレポータープラスミド（ネオマイシン耐性遺伝子も含む）を加えトランスフェクションを行った。15時間後に培地を除き、細胞を数段階に希釈し播き直し、培地にGENETICIN（登録商標）（ネオマイシン）を終濃度 $500 \mu\text{g/ml}$ となるように加えた。約1週間後、ネオマイシンによって選択された細胞を剥がし、限界希釈法によりヒト アンドロゲン受容体発現遺伝子、MMTV-ルシフェラーゼレポーター遺伝子を恒常的に発現する細胞を単離取得した（CHO/MMTV安定形質転換体）。

上記と同様にしてSV40レポーター遺伝子安定形質転換体を取得した。ただし、SV40レポータープラスミドとネオマイシン耐性遺伝子発現プラスミドを同時にトランスフェクトした（CHO/SV40安定形質転換体）。

## a) ヒト アンドロゲン受容体に対する転写活性化作用の評価 (agonist作用)

CHO/MMTV安定形質転換体細胞およびCHO/SV40安定形質転換体細胞を、それぞれ96well細胞培養用ルミノプレートに $1 \times 10^4$ 個播き、6~8時間後に本発明化合物を添加した。化合物添加18時間後に1% トリトン-Xおよび10% グリセロールを含む溶液 $20 \mu\text{l}$ を加え細胞を溶かし、0.47mM ルシフェリンを含むルシフェラーゼ基質液 $100 \mu\text{l}$ を加え、ルミノメーターを用いて発光量を測定し、これらをヒト アンドロゲン受容体によるMMTV-LTR転写活性化および、非特異的なSV40プロモーター転写活性化により得られるルシフェラーゼの活性とした。

本発明化合物による転写活性化抑制作用を1nM DHTにより誘導される転写活性に対する比率として以下の式により算出した。

$$\text{誘導率 (\%)} = 100 (X - B) / (I - B)$$

I: 1nM DHTを添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

B: 無処置での(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

X: 本発明化合物を添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

## b) ヒト アンドロゲン受容体に対する転写活性化抑制作用の評価 (antagonist作用)

CHO/MMTV安定形質転換体細胞およびCHO/SV40安定形質転換体細胞を、それぞれ96well細胞培養用ルミノプレートに $1 \times 10^4$ 個播き、6~8時間後にDHT(最終濃度0.3nM)と同時に本発明化合物を添加した。化合物添加18時間後に1% トリトン-Xおよび10% グリセロールを含む溶液 $20 \mu\text{l}$ を加え細胞を溶かし、0.47mM ルシフェリンを含むルシフェラーゼ基質液 $100 \mu\text{l}$ を加え、ルミノメーターを用いて発光量を測定し、これらをヒト アンドロゲン受容体によるMMTV-LTR転写活性化および、非特異的なSV40プロモーター転写活性化により得られるルシフェラーゼの活性とした。

本発明化合物による転写活性化抑制作用を0.3nM DHTにより誘導される転写活

性に対する阻害率として以下の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 (I' - X') / (I' - B)$$

I' : 0.3nM DHTのみ添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

B : 無処置での(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

X' : 本発明化合物と0.3nM DHTを同時に添加した場合の(MMTVルシフェラーゼ活性)/(SV40ルシフェラーゼ活性)

上記の方法で算出した阻害率が50%となる本発明化合物の濃度からIC50を求めた。

### 【0039】

## 2. ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性の評価

### (1) ラット前立腺細胞質分画の調製

精巣摘出1日後の20-60週齢雄性Wistarラットから腹側前立腺を摘出した。ホモジナイズ後、800×g×20分間遠心分離後、上清をさらに223,000×g×60分間遠心分離し、上清を回収し細胞質分画を得た。

### (2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する<sup>3</sup>H-ミボレロンの特異的結合の測定

(1) で得た細胞質分画をタンパク濃度で2mg/mlに調製したものをラット アンドロゲン受容体溶液とした。ラット アンドロゲン受容体溶液400μlに<sup>3</sup>H-ミボレロン、トリウムシノロン アセテート、ジメチルスルホキシド(DMSO)を最終濃度でそれぞれ1nM、1μM、4%となるよう加え最終容量を500μlとした。4℃で18時間静置した後、0.05% デキストラン-T70および0.5% ダルコ G-60を含む溶液500μlを加え混合し、4℃で15分間静置した後に遠心分離して上清を回収した。回収した上清600μlにバイオフロー5mlを加え混合後、放射活性を測定し、ラット アンドロゲン受容体への<sup>3</sup>H-ミボレロンの総結合量を求めた。非特異的結合量は、上記のDMSOの代わりに非標識のミボレロンを含むDMSO溶液を非標識

ミボレロン最終濃度が $40\mu\text{M}$ となるよう加え、上記と同様にして求めた。総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

#### 【0040】

(3)  $^3\text{H}$ -ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性

本発明化合物を含むDMSO溶液を濃度を変えて $^3\text{H}$ -ミボレロンと同時に加え、(2)と同様に反応させ、本発明化合物が存在した場合のラット アンドロゲン受容体に結合した $^3\text{H}$ -ミボレロンの特異的結合量を求めた。この値と(2)で求めた値より、 $^3\text{H}$ -ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性の $\text{IC}_{50}$ を求めた。さらに $\text{IC}_{50}$ から解離常数 $K_i$ をCheng and Prusoffの式\*により求めた。

\*:Cheng Y.C. and Prusoff W.H., Relationship between the inhibition constant ( $K_i$ ) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem.pharmacol., 22, 3099(1973)

#### 【0041】

3. 成熟雄性ラットに対する前立腺縮小作用

9-10週令の雄性Wistarラットに対して、本発明化合物を0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し1日1回15日間連続経口投与した。最終投与6時間後、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の前立腺縮小作用を検討した。

本発明化合物の前立腺縮小作用は、本発明化合物を投与した群を試験群、メチルセルロースのみを投与した群を対照群として、以下の計算式により算出した。

$$\text{縮小率 (\%)} = 100 (B - A) / B$$

A: 試験群の腹側前立腺湿重量

B: 対照群の腹側前立腺湿重量

これにより求めた縮小率から直線回帰法により $\text{ED}_{50}$ 値を算出した。

本発明化合物について、in vitro活性として転写活性化抑制作用及び、in vivo

o活性として前立腺縮小作用の結果を以下の表に示す。

【0042】

【表7】

実施例	in vitro 活性 (nM)	in vivo 活性 (ED50 mg/kg)
3-9	78	4.5
3-12	40	1.7
3-15	130	4.1
3-23	53	1.1
3-30	68	3.9
対照化合物 1	80	11.3
対照化合物 2	63	9.9

対照化合物 1 : W000/17163 記載の実施例 18-4

対照化合物 2 : W000/17163 記載の実施例 18-7

【0043】

対照化合物は、構造的に近く、臨床的に十分な活性を有し、かつ問題となる作用が認められない上記2化合物を選択した。W000/17163中、最も結合活性の強い化合物は、強力な前立腺縮小効果を示したが、体重減少作用や、アゴニスト作用等などの問題から、抗アンドロゲン剤として開発するには問題があった。

これらの試験結果より、本発明化合物の抗アンドロゲン作用は、対照化合物との比較に於いて、上記本発明化合物のin vitro活性は1/2～約2倍程度であるのに対し、vivoの活性が5～10倍と予想外に強力であることを確認した。これは、本発明化合物は、優れた経口活性を有する化合物であることを示す。

また、これらの化合物には、体重減少作用やアゴニスト作用は見られず、かつ最大薬効も十分に強力であった。

従って、本発明化合物はアンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

【0044】

【発明の効果】

本発明化合物は、血中の性ホルモンへの影響が少なく、体重減少やアゴニスト

活性のない強力な抗アンドロゲン剤であり、更に従来の化合物に比べ経口活性に優れた化合物である。

従って、本発明化合物は前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の治療又は予防剤として有用である。

また、本発明の製造法は、光学活性な出発物質である一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物を反応させることにより、光学活性な本発明化合物 (I) を効率よく得る方法である。

本製造法によれば、副作用が少なく、優れた前立腺縮小効果を有する経口活性に優れた本発明化合物 (I) を得ることが出来る。

また、一般式 (II) 及び (III) で示される化合物は、本発明化合物 (I) の製造中間体として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗アンドロゲン作用を有し、経口活性が良好なジメチルピペラジン誘導体の提供。

【解決手段】 本発明により、従来の化合物よりも十分な前立腺縮小効果を示し、かつ経口活性が優れた抗アンドロゲン剤を見いだした。本願化合物は、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用である。

また、本発明の製造法は、光学活性な出発物質である一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物を反応させることにより、光学活性な本発明化合物 (I) を効率よく得る方法である。

本製造法によれば、副作用が少なく、優れた前立腺縮小効果を有する経口活性に優れた本発明化合物 (I) を得ることが出来る。

また、一般式 (II) 及び (III) で示される化合物は、本発明化合物 (II) の製造中間体として有用である。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 2 - 2 0 3 6 9 0

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名

山之内製薬株式会社